

Beate Lenner

Klinik, Therapie,
Komplikation und Prognose
bei 91 Kindern mit akuter Leukämie
1966 - 1971

Mainz 1974

Aus der Kinderklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

KLINIK, THERAPIE, KOMPLIKATION UND PROGNOSE BEI
91 KINDERN MIT AKUTER LEUKÄMIE 1966 - 1971

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, den
Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Beate L e n n e r
aus Marburg/Lahn

Mainz, 1.4.1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026



Fachbereichsdekan: Professor Dr. Fischer

Referent: Professor Dr. Neidhardt

Korreferent: Professor Dr. Köttgen

I N H A L T

	Seite
EINLEITUNG	1
I. MATERIAL	
1. Gesamtzahl der Patienten und ihre Verteilung nach Leukämieart	3
2. Geschlechtsverteilung	4
3. Altersverteilung	4
4. Neueintritt pro Jahr	5
II. KLINISCHE UNTERSUCHUNGSBEFUNDE	
A. Anamnese	
1. Dauer der auf die Erkrankung zu beziehenden Beschwerden bis zur Diagnosestellung	6
2. Art und Häufigkeit der anamnestisch angegebenen Beschwerden	7
B. Klinische Zeichen der Krankheit und Laborbefunde	
1. Art und Häufigkeit der pathologischen somatischen Befunde.	8
2. Peripheres Blutbild	9
a) Hämoglobingehalt	10
b) Leukozyten	10
c) Thrombozyten	11
d) Differentialblutbild	11
3. Knochenmark	14
C. Meningosis leucaemica	
1. Häufigkeit des Auftretens	19
2. Zeitpunkt des Auftretens	20
3. Rezidivneigung	22

III. THERAPIE

1. Zusammenstellung der benutzten Medikamente	24
2. Definition der Remission	26
3. Therapieschemata	28
4. Therapie und Prophylaxe der Meningosis leucaemica	32

IV. VERLAUF UND PROGNOSE

1. Definition der Überlebenszeit	38
2. Absterbeordnung und Sterberate	39
3. Becker-Kurve	42
4. Bemerkenswerte Verläufe	43
a) Präleukämie	43
b) Leukämie mit Organmanifestation	44
c) Komplikationsreicher Verlauf einer Leukämie	46
d) Langzeitremission - Heilung	49

V. DISKUSSION 50

ZUSAMMENFASSUNG 54

LITERATURVERZEICHNIS 56

E I N L E I T U N G

Unter allen Krankheiten im Kindesalter nehmen die Krebserkrankungen einen Prozentsatz von 1 % ein. Davon sind die Leukämien mit 40 - 50 % die häufigsten kindlichen Krebsleiden (25). Bis vor Jahren galten sie auch als die prognostisch ungünstigste Erkrankung.

Historisches:

1845 wurde das Krankheitsbild erstmalig von BENNETT (4) in Schottland und VIRCHOW (43) beschrieben. VIRCHOW prägte die Bezeichnung Leukämie und differenzierte sie 1856 in eine splenogene (heute myeloische) und eine lymphatische Leukämie (19). 1857 grenzte FRIEDREICH die akuten von den chronischen Formen ab (15). In den folgenden Jahrzehnten kristallisierten sich, bedingt durch fortschreitende Entwicklung in der Labor- und Cytochemie immer neuere Formen der morphologischen Differenzierung heraus, so daß wir heute innerhalb der pädiatrischen Hämatologie bei 96 % akuter unreifzelliger Leukämieformen zwischen akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL), akuter myeloischer Leukämie (AML) und Monocytenleukämie unterscheiden. 4 % der Leukämieerkrankungen fallen unter die chronischen Myelosen (29).

Ätiologie:

Die Erforschung der Leukämieentstehung wird heute im wesentlichen von 3 Theorien geprägt (24):

1. die Tumornatur der Leukose
2. die Virusgenese der Leukose
3. die dispositionellen Faktoren
 - a) genetische Störungen
 - b) Schwäche der Immunabwehr.

Als weitere pathogenetische Faktoren sind die multiplen exogenen Risiken sowie Strahlenexposition der Mutter vor Konzeption, Röntgenbestrahlung in utero und Viruserkrankungen des Kindes länger als 12 Monate vor der Leukämiediagnose zu nennen. Diese Theorien sind nicht scharf voneinander zu trennen, sondern greifen ineinander über und ergänzen sich. Eine letztliche Beweisführung ist bis heute für keine Theorie erbracht.

Prognose:

Die Therapie und damit gekoppelt die Verbesserung der Prognose der Leukämie begann 1930 mit Bluttransfusionen (42). 1947 konnten erstmals Vollremissionen durch große Austauschtransfusionen erreicht werden (5).

Die Ära der Antibiotika trug zur weiteren Verbesserung der Überlebenszeit bei. 1948 und 1949 trat mit der Einführung der Folsäureantagonisten und des Cortisons eine entscheidende positive Wende in der Therapie ein (14, 35). Seitdem wurden zahlreiche weitere antileukämisch wirksame Zytostatika entwickelt, die intensiv und konsequent angewandt die Prognose hinsichtlich der Überlebenschance verbesserten und die Überlebenszeit um Jahre verlängerten.

Die vorliegende Arbeit soll an Hand der im Jahre 1966 - 1971 an der Universitäts-Kinderklinik Mainz diagnostizierten und behandelten Fälle der akuten Leukämie die Vorgeschichte, die Laborchemie, den klinischen Verlauf und die Therapie darstellen. Dieses geschieht in Fortführung der Studie von LIPP (27), der 1968 die Leukämiefälle der Jahre 1956 - 1965 zusammenstellte. Eine besondere Beachtung findet in der folgenden Untersuchungsreihe das Krankheitsbild und die Therapie der Meningosis leucaemica.

I. MATERIAL

1. Gesamtzahl der Patienten und ihre Verteilung nach Leukämiearten.

In den Jahren 1966 bis einschließlich 1971 wurde in der Universitäts-Kinderklinik Mainz in 91 Fällen die Diagnose Leukämie gestellt. Bei 76 Patienten konnte eine akute lymphoblastische Leukämie, bei 10 Patienten eine akute myeloische Leukämie, bei 4 Patienten eine Monocyten-Leukämie gefunden werden. 1 Kind zeigte die Symptome einer Präleukämie. Setzt man nun die 91 Fälle gleich 100 %, so ergibt sich eine prozentuale Verteilung von 83,5 % akuten lymphoblastischen und 11 % akuten myeloischen Leukämien. Die verbleibenden 5,5 % entfallen auf die Monocyten-Leukämie sowie den einen Fall einer Präleukose (Tab. 1).

Tabelle 1: Die Leukämiefälle der Universitäts-Kinderklinik Mainz 1966 - 1971 (Verteilung nach Leukämiearten und Geschlechtsverteilung).

Leukämieart	Gesamtzahl	männl.	weibl.
akute lymphoblastische Leukämie ALL	76 (83,5 %)	43	33
akute myeloische Leukämie AML	10 (11 %)	9	1
Monocytenleukämie	4 (5,5 %)	2	2
sonstige Form	1	1	
insgesamt:	91 (100 %)	55 (60 %)	36 (40 %)

2. Geschlechtsverteilung.

Aus dem untersuchten Krankengut (Tab. 1) ergibt sich folgende Verteilung zwischen beiden Geschlechtern:

Es erkrankten 60 % Knaben und 40 % Mädchen, was einem Verhältnis von 3 Knaben : 2 Mädchen ergibt.

3. Altersverteilung.

Bei Betrachtung der Altersverteilung (Abb. 1) ist ein deutlicher Altersgipfel für die Leukämie im Kindesalter im 3. und 4. Lebensjahr zu ersehen.

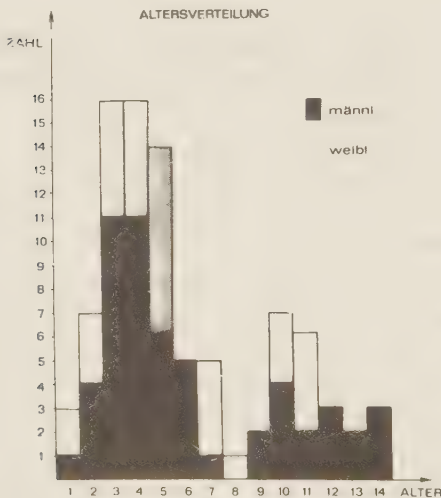


Abb. 1: Altersverteilung der Leukämie im Kindesalter mit gleichzeitiger Differenzierung nach Geschlechtern.

4. Neueintritt pro Jahr.

Vergleicht man das Krankengut der Leukämiepatienten der Universitäts-Kinderklinik Mainz von 1966 - 1971 mit dem der Jahre 1956 - 1965 (27), so ergibt sich folgendes:

Einer Gesamtzahl von 98 Fällen während einer Spanne von 10 Jahren Beobachtungszeit steht die Zahl von 91 Fällen in einem Zeitraum von 6 Jahren gegenüber. Durchschnittlich ergibt dies für die Jahre 1956 - 1965 9,8 neue Leukämiefälle pro Jahr, für die Jahre 1966 - 1971 15,2 Neudiagnosen jährlich. Erwähnenswert erscheint auch die Tatsache, daß die Diagnose akute myeloische Leukämie seit 1969 häufiger gestellt wird (Abb. 2).

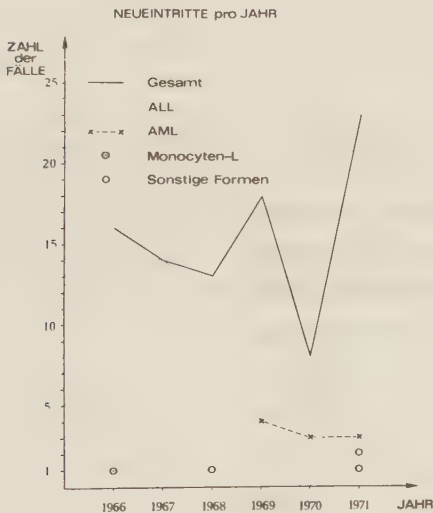


Abb. 2: Neudiagnosen von akuter Leukämie pro Jahr und Differenzierung nach Leukämieart.

II. KLINISCHE UNTERSUCHUNGSBEFUNDE

A. A n a m n e s e

1. Dauer der auf die Erkrankung zu beziehenden Beschwerden bis zur Diagnosestellung.

Da man zur Ermittlung der Vorgeschichte in der Pädiatrie fast ausschließlich auf die Angaben der Eltern angewiesen ist, ist es verständlich, daß solche Angaben von vielen Imponderabilien abhängig sind. Bei 80 % der hier aufgezeigten Fälle ließen sich die zuerst registrierten Symptome 4 bis 8 Wochen vor Diagnosestellung datieren. Die kürzeste Beobachtungszeit für das Auftreten krankhafter Erscheinungen betrug 1 Woche, die längste 5 Monate (Tab. 2).

Tabelle 2: Dauer der Anamnese bis zur Diagnose.

Anamnesedauer	Patientenzahl	männl.	weibl.
1 Woche	10	5	5
2 Wochen	15	9	6
3 Wochen	10 53 (60 %)	6	4
4 Wochen	18	12	6
5 Wochen	3	-	3
6 Wochen	5	3	2
7 Wochen	1 18 (20 %)	1	-
8 Wochen	9	6	3
12 Wochen	9 9 (10 %)	7	2
14 Wochen	1	1	-
16 Wochen	4 5 (6 %)	1	3
20 Wochen	4 4 (4 %)	2	2
Gesamtzahl:	89 (100 %)	53	36

2 Patienten konnten keine Angaben machen.

2. Art und Häufigkeit der anamnestisch angegebenen Beschwerden.

Die Beschwerden, die den Beginn einer akuten Leukämie signalisieren, sind sehr uncharakteristisch. Aus unserem Krankengut geht hervor, daß bei nahezu allen Patienten als erstes Krankheitszeichen Blässe und Mattigkeit von den Eltern beobachtet werden und zwar in über 80 %. Als nächst häufiges Symptom folgt Fieber mit 67 %, oft ohne nachweisbaren Infekt. Dann wurden Blutungen (spontanes Auftreten von "blauen Flecken") in 47 % der Fälle registriert, gefolgt von Appetitlosigkeit und Knochenschmerzen. Letztere Symptomatik gibt auch heute noch vielfach Anlaß zu Fehldiagnosen im Sinne von rheumatischen Erkrankungen oder Osteomyelitiden (33). Übelkeit und Erbrechen sowie abdominelle Beschwerden schließen die Reihe der subjektiven Krankheitssymptome ab (Abb. 3).

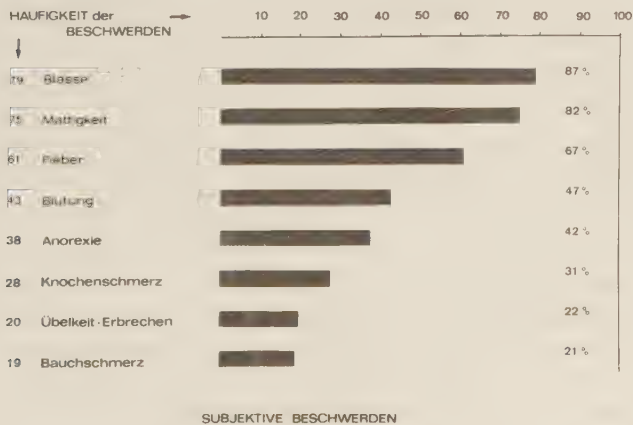


Abb. 3: Art und Häufigkeit der subjektiven Beschwerden bei Diagnosestellung einer Leukämieerkrankung (modifiziert nach KORNHUBER (21)).

B. K l i n i s c h e Z e i c h e n d e r K r a n k - h e i t - L a b o r b e f u n d e

1. Art und Häufigkeit der pathologischen somatischen Befunde.

Unter den bei der Erstaufnahme festgestellten krankhaften körperlichen Befunden nimmt in unserem Krankengut die multiple Lymphknotenschwellung mit 77 % die erste Stelle ein. Die Lymphknoten waren meist submandibulär im Kieferwinkel, axillär und inguinal tastbar. Im Röntgenbild ließ sich in vielen Fällen Hiluslymphknotenvergrößerung mit Mediastinalverbreiterung sowie Vergrößerung der paraaortalen und paravertebralen Lymphknoten finden. Mit 73 % konnte in fast gleich häufigem Ausmaß der Befund einer Hepatomegalie mit 64 % der einer Splenomegalie gefunden werden. Leber und Milztumoren waren in der Regel derb und gut abgrenzbar, die Größe schwankte zwischen einer Vergrößerung von 2 - 4 cm und einer maximalen Größe von über 10 cm. Blutungen ließen sich mit 90 % ebenfalls in fast allen Krankheitsfällen verifizieren, davon waren die Hautblutungen in Form von Petechien und Sugillationen besonders am Stamm und an den Extremitäten mit 59 % in stärkerem Maße vertreten als die Schleimhautblutungen mit 32 %.

Bei gut einem Drittel unserer erkrankten Kinder ließen sich bereits bei der Erstmanifestation der Leukose Organinfiltrationen nachweisen. Diese betrafen die langen Röhrenknochen und ließen sich röntgenologisch als metaphysäre Aufhellungsbänder und als osteolytische Herde finden. Im i. v. Pyelogramm zeigten sich leukämische Infiltrate des Nierenbeckens, einhergehend mit Insuffizienzzeichen. Das sogenannte Mikulicz-Syndrom als Manifestationsform der Leukämie sahen wir in 3 Fällen. Histologisch konnte jedoch bei fast allen Obduktionen eine Infiltration der Tränen- und Speicheldrüsen gefunden werden (Abb. 4).

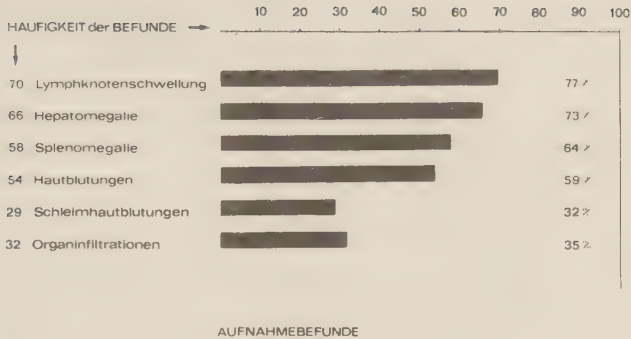


Abb. 4: Art und Häufigkeit der krankhaften somatischen Befunde bei Diagnosestellung (modifiziert nach KORNHUBER, 21).

2. Peripheres Blutbild

Das periphere Blutbild gibt uns nach Anhörung der Anamnese und nach Erhebung des somatischen Befundes weitere konkrete Hinweise auf das Vorliegen einer leukämischen Erkrankung. Zum typischen Bild gehören die Anämie, die Granulozytopenie und die Thrombocytopenie (21). Bei der Auswertung des Hämogramms richteten wir uns nach den 1967 erarbeiteten Kriterien der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -Behandlung im Kindesalter (26), die besagen:

Hämogramm im Schub (H 3): Hämoglobin in g% unter 7
neutrophile Granulocyten unter $500/\text{mm}^3$
Parablasten über 5 %
Thrombocyten unter $25\,000/\text{mm}^3$.

Bei der Beurteilung der Leukozytenzahl unterscheidet man 3 Formen (14):

- 1.) aleukämische : Leukozytenzahl unter $10000/\text{mm}^3$
- 2.) subleukämische: Leukozytenzahl zwischen 10000 und $25000/\text{mm}^3$
- 3.) leukämische : Leukozytenzahl über $25000/\text{mm}^3$.

Im Folgenden soll nun unser Krankengut an Hand dieser Parameter untersucht werden.

a) Hämoglobingehalt

Schon bei der Besprechung der Anamnese sahen wir, daß die Blässe zu den ersten und häufigsten Symptomen bei Erkrankungsbeginn zählt. Analog dazu ließ sich in 92 % der Krankheitsfälle eine Anämie im Blutbild nachweisen, 44 % der Kinder wiesen einen Hämoglobingehalt von unter 7 g%, 48 % Werte zwischen 7 - 11 g% auf. Nur 7 Patienten von 91 insgesamt zeigten Normwerte, dies entspricht einem Prozentsatz von 8 %.

Betrachtet man nun innerhalb des Gesamtkrankengutes die Verteilung nach Leukämiearten, so erkennt man, daß die Kinder, welche an einer akuten lymphoblastischen Leukämie erkrankten, in höherem Maße eine hochgradige Anämie aufwiesen, als diejenigen, welche an einer akuten myeloischen Leukämie oder an einer Monocytenleukämie litten (Tab. 3).

b) Leukozyten

Bei der Betrachtung der Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Leukose zeigt sich, daß von 91 Patienten 46 aleukämische, 19 subleukämische und 26 leukämische Werte aufwiesen. Daraus ergibt sich eine Verteilung von 50 % mit aleukämischer Form zu 50 % mit erhöhten Leukozytenzahlen. Es bestätigt sich somit auch an unserem Krankengut, daß normale oder verminderte Leukozytenzahlen nie die Diagnose einer Leukämie ausschließen.

Bei Differenzierung in die einzelnen Leukämiearten ergibt sich, daß bei Kindern, die an einer akuten myeloischen Leukämie erkrankten, häufiger sub- und leukämische Werte der Leukozytenzahl bestimmt wurden (Tab. 3).

c) Thrombozyten

Die Untersuchung der Thrombozytenzahl am Tage der Diagnosestellung zeigt Meßwerte von weniger als 100 000 Thrombozyten/mm³ bei 70 von 91 Patienten. Anamnestisch wurden Blutungen bei 43 Kindern angegeben, bei der Aufnahmeuntersuchung fanden sich Haut- oder Schleimhautblutungen bei 83 Patienten. 77 % des Krankengutes zeigten somit eine Thromozytopenie, davon 37 % Werte unter 25 000/mm³. Bei 90 % bestand auch klinisch eine Blutungsneigung. Die Differenz von 13 %, bei denen keine Thrombozytopenie bestand, jedoch klinisch Blutungen nachzuweisen waren, dürfte durch eine Störung im plasmatischen Gerinnungssystem zu erklären sein. 23 % zeigten normale Thrombozytenwerte über 100 000/mm³.

d) Differentialblutbild

Nach Erhalt des Hämoglobinwertes, der Thrombozyten- und Leukozytenzahl wird die Diagnose einer Leukose durch die Betrachtung des Differentialblutbildes weiter gestützt. In den nach PAPPENHEIM gefärbten Blutausstrichen finden wir eine deutliche Erniedrigung der reifen Neutrophilen. Der Neutropenie entspricht dann eine relative "Lymphozytose", bei der es sich aber nicht um echte Lymphozyten, sondern vielmehr um pathologische Zellen auch Parablasten oder Leukämiezellen genannt, handelt. Diese Parablasten können leicht mit Lymphozyten verwechselt werden, da sich beide Zellarten gleich anfärben (35, Abb. 5 und 6).

Bei 54 % unseres Krankengutes waren denn auch die neutrophilen Granulozytenwerte unter 5 %, die Parablasten bei 93 % der Patienten in über 5 % vorhanden (Tab. 3).

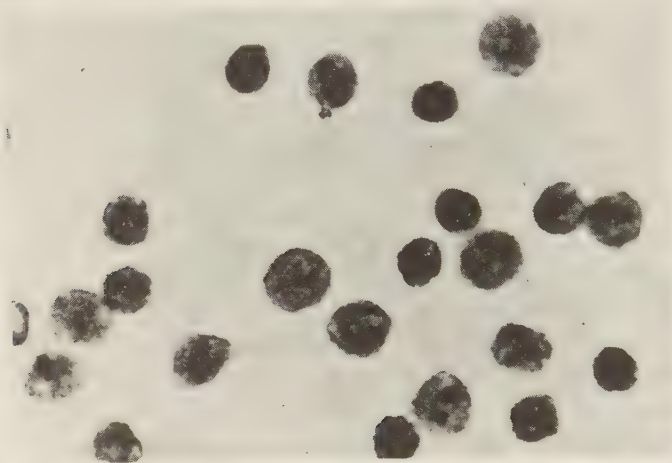


Abb. 5: Akute lymphoblastische Leukämie. PAPPENHEIM-Färbung des peripheren Blutes. Massiver Parablastenbefall.

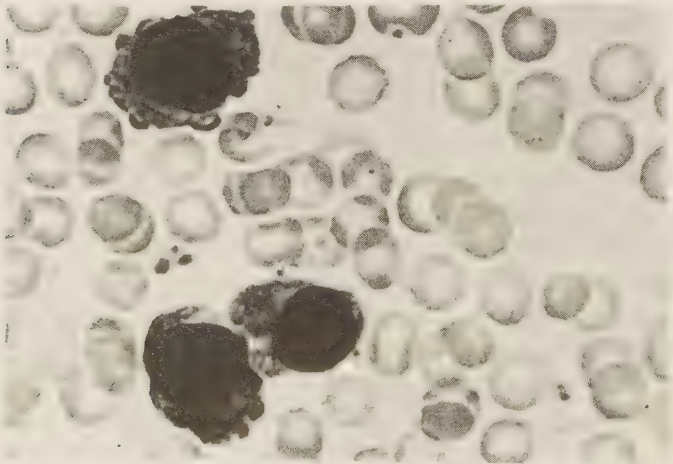


Abb. 6: Monozytenleukämie. PAPPENHEIM-Färbung des peripheren Blutes. Paramonozytenbefall.

Leukämieart	ALL (76 P.)	AML (10 P.)	Mono L. (4 B.)	Sonst.L. (1 P.)	P. insg. 91 = 100 %
Hämoglobin (g%)					
unter 7 g%	36	3	1	-	40 = 44 %
7 - 11 g%	33	7	3	1	44 = 48 %
über 11 g%	7	-	-	-	7 = 8 %
Leukozyten (/mm ³)					
unter 10 000	40	3	2	1	46 = 50 %
10 000 - 25 000	17	2	-	-	19 = 21 %
über 25 000	19	5	2	-	26 = 29 %
Thrombozyten (/mm ³)					
unter 25 000	32	1	1	-	34 = 37 %
25 000 - 100 000	28	5	2	1	36 = 40 %
über 100 000	16	4	1	-	21 = 23 %
Parablasten (%)					
keine	1	-	-	-	1 = 1 %
unter 5	4	-	1	-	5 = 6 %
über 5	71	10	3	1	85 = 93 %
neutrophile Granulozyten (%)					
unter 5	41	7	1	-	49 = 54 %
5 - 15	13	1	2	1	17 = 19 %
über 15	22	2	1	-	25 = 28 %
Knochenmark					
M 1	-	-	-	-	-
M 2	1	-	-	1	2 = 2 %
M 3	75	10	4	-	89 = 98 %

3. Knochenmark

Endgültig beweisend für die Diagnose Leukämie ist der Knochenmarksbefund. HERTL (17) postulierte: "Keine Leukämiediagnose darf ohne Markuntersuchung gestellt werden". Wie bei der Beurteilung des Hämogramms richteten wir uns zur Wertung des Knochenmarks nach den 1967 aufgestellten Kriterien der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -Behandlung im Kindesalter (26).

Akute lymphoblastische Leukämie

Knochenmark im Schub (M 3): Paraleukoblasten über 25 %
Lymphozyten und Parablasten über 70 %.

Akute myeloische Leukämie

Knochenmark im Schub (M 3): Paramyeloblasten über 25 %.

Monozyten-Leukämie

Knochenmark im Schub (M 3): Paramonoblasten über 25 %.
Diese Angaben beziehen sich auf die Auszählung von mindestens 200 kernhaltigen Zellen.

Bei unserem Krankengut gingen wir diagnostisch folgendermaßen vor: Für die Zellbeurteilung wurde das aus Beckenkamm, Sternum oder Tibiakante gewonnene Mark zuerst nach PAPPENHEIM gefärbt. Erst dann schlossen sich die verschiedenen zytochemischen Färbeverfahren an, wie PAS-Reaktion, Peroxydasereaktion und Reaktion auf unspezifische Esterasen an. Zur Verdeutlichung der zytochemischen Klassifizierung der akuten Leukosen soll die folgende Tabelle 4, modifiziert nach LÜFFLER (28) dienen.

Tabelle 4: Klassifizierung der akuten Leukämie
(3, 28, modifiziert nach LÜFFLER)

Leukämietyp		Zytochemische Methoden			
chemischer	herkömmliche Klassifizierung	P A S	Peroxydase (% positiv)	Esterase (% Stärke- grade 3 + 4)	Häufigkeit im Kindes- alter (%)
Myelo-		negativ, selten schwach diffus	negativ	Ø	
	Lymphobla- stenleukä- mie				70 - 80
Myelo-		nur granulär, keine diffuse Reaktion	negativ	Ø	
	Myelobla- sten-Leu- kämie	negativ, diffus und ver- einzelt	1 - 64	25	
Myelo-		granulär nebenein- ander	65		10 - 20
	Promyelozy- ten-Leukä- mie				
Myelo-		überwie- gend zart und diffus	meistens 50	25 - 49	
	Monozyten- Leukämie	granulär kombiniert	schwache Reaktion meistens 25	50	2 - 5
Myelo-		negativ oder dif- fus posi- tiv	negativ	negativ	1
	Proerythro- blasten-Leu- kämie				

Von unseren 91 Leukämie-Patienten hatten 89 die Kriterien des Knochenmarks im Schub (M 3) erfüllt, ein Fall einer akuten lymphoblastischen Leukämie und die eine Diagnose einer Präleukose erfüllten die Kriterien eines Teilremissionsmarkes (M 2). Es geht daraus hervor, daß bei 100 % der Kranken ein pathologisches Mark vorlag, wobei 98 % hochpathologische Veränderungen zeigten. Die Bestätigung des Postulates von HERTL dürfte damit erbracht sein (Tab. 3).

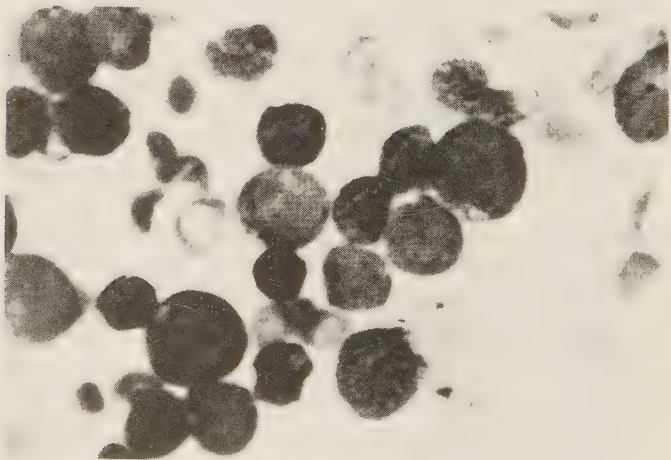


Abb. 7: Akute lymphoblastische Leukämie. PAPPENHEIM-Färbung des Knochenmarks. Kleine bis mittelgroße Parablasten.

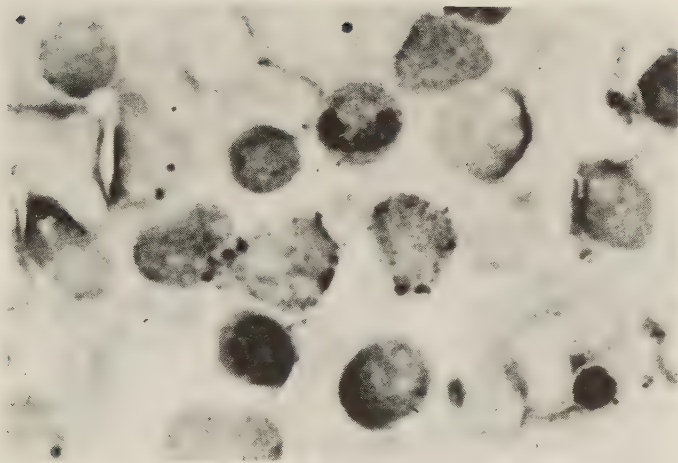


Abb. 8: Akute lymphatische Leukämie. Knochenmark. PAS Reaktion.
Schollige PAS-positive Substanzen in den Parablaster.

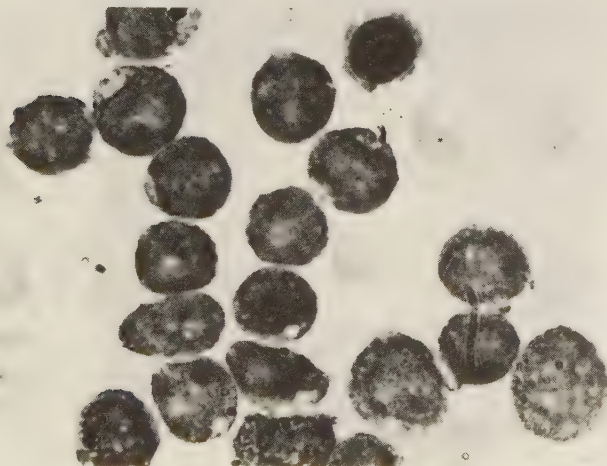


Abb. 9: Akute myeloische Leukämie. Knochenmark. PAPPENHEIM-Färbung.
Starker Paramyeloblastenbefall.

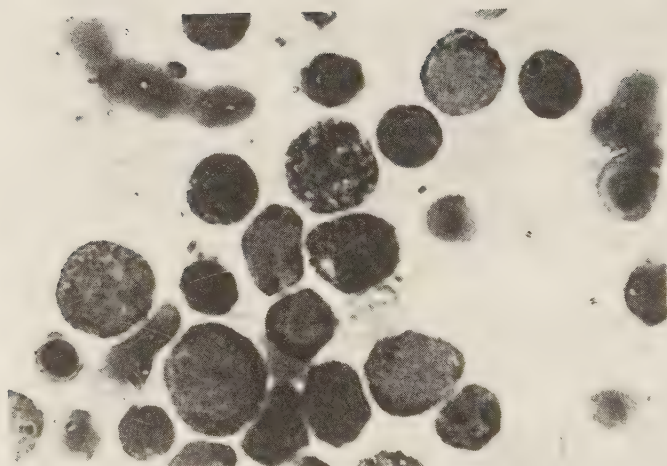


Abb. 10: Akute myeloische Leukämie. Knochenmark. Peroxydasereaktion.
In den Paramyeloblasten läßt sich peroxydase-positive Granula erkennen.

C. Meningosis leucaemica

1. Häufigkeit des Auftretens.

Mit zunehmender Überlebenszeit wird bei leukosekranken Kindern der Befall des ZNS häufiger (23). 30 - 40 % aller Patienten erkranken ein- oder mehrmals klinisch manifest an einer leukämischen Infiltration des Zentralnervensystems (13). Häufig tritt diese Komplikation während einer hämatologischen Remission auf (6). Über ihre Entstehung wird allgemein angenommen, daß es sich nicht um eine Metastasierung, sondern um eine lokale, autochthone leukämische Proliferation handelt, die ihre Ursache in einer unzureichenden Passage der Blut-Liquorschranke der herkömmlichen Cytostatica findet (1). Die Erkrankung beginnt meist mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. An Untersuchungsbefunden finden sich in der Mehrzahl eine Stauungspapille, selten meningitische Zeichen oder Reflexanomalien. Das Röntgenbild des Schädels zeigt in der Regel Zeichen des erhöhten Hirndruckes, wie Nahtsprengung und vermehrte Impressionen (Abb. 11).

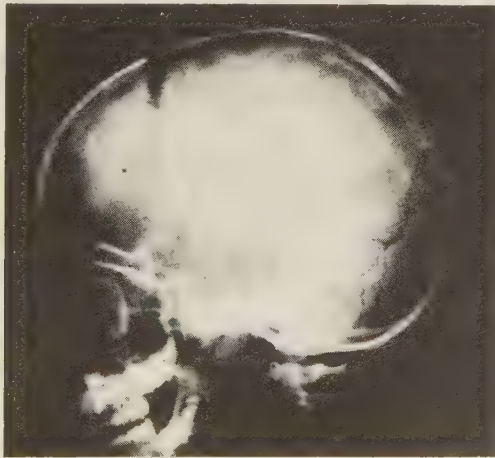


Abb. 11: Meningosis leucaemica. Röntgenaufnahme des Schädels. 5-jähriger Junge. Deutliche Nahtsprengung, vermehrte Impressiones.

Gesichert wird die Diagnose durch eine Lumbal- oder Suboccipital-Punktion, die in allen Erkrankungsfällen eine Zellzahlerhöhung, eine Liquoreiweißhöhung und eine Liquorzuckerverminderung zeigt. Bereitet man den gewonnenen Liquor zytologisch auf, so läßt sich auch hier ein Parablastenbefall registrieren (Abb. 12).

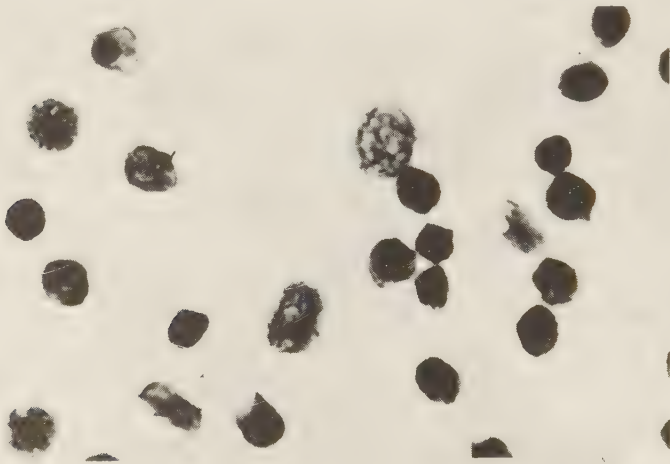


Abb. 12: Meningosis leucaemica. Liquor. Kleine Parablasten

Von den in den Jahren 1966 - 1971 an der Universitäts-Kinderklinik Mainz zur Aufnahme gekommenen 91 Leukämiefällen erkrankten 21 Kinder ein- oder mehrmals an einer Meningosis leucaemica, davon 19 mit der hämatologischen Diagnose einer akuten lymphoblastischen Leukämie und 2 mit einer akuten myeloischen Leukämie. Dies ergibt eine Gesamterkrankungszahl von 23 % (Tab. 5).

Für die Bewertung des Liquorbefundes richteten wir uns wiederum nach den Kriterien der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -Behandlung, welche fordern:

Meningosis leucaemica im Schub (L 3): Liquorzellzahl über 50/3
Leukozyten

Tabelle 5: Häufigkeit der Meningosis leucaemica

Leukämieart	Meningosis-Fälle	Hämatologische Fälle
ALL	19	76
AML	2	10
Mono.L.	-	4
Sonst.L.	-	1
Summe:	21 (23 %)	91 (100 %)

2. Zeitpunkt des Auftretens einer Meningosis leucaemica.

In unserer Untersuchungsreihe ließ sich ein deutliches Maximum der cerebralen Manifestation während des sechsten und neunten Monats nach hämatologischer Diagnose einer Leukose finden. 8 von 21 der betroffenen Kinder erkrankten in diesem Zeitraum. Im zweiten Jahr nach Diagnosestellung ließen sich 5, im dritten Jahr 3 Fälle registrieren. Als Frühkomplikation, d.h. während der ersten 4 Monate der Erkrankung, trat die Meningosis leucaemica bei 3 Kindern, als Spätkomplikation nach 5 Jahren bei 2 Kindern auf (Abb. 13).

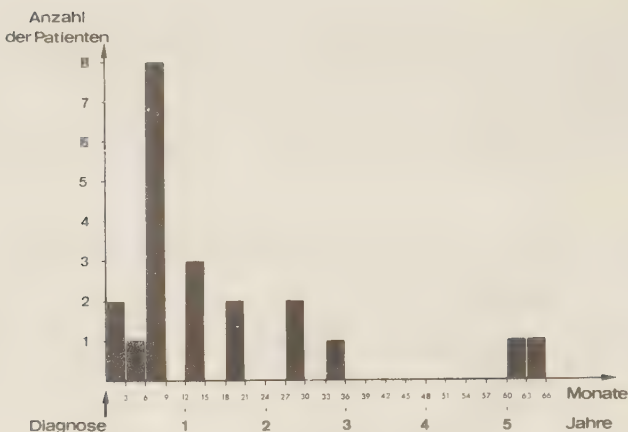


Abb. 13: Zeitpunkt des Auftretens einer Meningosis leucaemica nach Diagnosestellung der hämatologischen Manifestation einer akuten Leukämie.

Bei 9 von 21 Erkrankten kam es zu einer leukämischen Meningopathie während der hämatologischen Remission, bei den restlichen 12 Patienten konnte zusätzlich sowohl im peripheren Blut, wie auch im Knochenmark ein hämatologisches Rezidiv diagnostiziert werden.

3. Rezidivneigung

Von den 21 an einer Meningosis leucaemica erkrankten Kindern blieben 13 nach Behandlung derselben rezidivfrei. 5 Patienten erlitten einen Rückfall, davon 3 Kinder je 1 Rezidiv. 2 der Fälle je 3 Rezidive. 3 Kinder verstarben, ohne daß eine Besserung der cerebralen Manifestation erreicht wurde. Insgesamt sahen wir also bei knapp einem Viertel (24 %) unserer

Meningosis-Patienten Rezidive, 62 % blieben erscheinungsfrei (Tab. 6).

Tabelle 6: Rezidivneigung der Meningosis leucaemica

Verlauf	Fallzahl
kein Rezidiv	13 (62 %)
1 Rezidiv	3
2 Rezidive	- (24 %)
3 Rezidive	2
verstorben ohne Besserung	3 (14 %)
Summe:	21 (100 %)

III. THERAPIE

1. Zusammenstellung der in der Universitäts-Kinderklinik Mainz angewandten Medikamente (1966 - 1971).

Die Therapie der akuten Leukose erfolgt heute mit einer kombinierten cytostatischen Behandlung. Sinn einer initialen Maximaltherapie ist es, soviel pathologische Zellen wie irgend möglich zu vernichten (25).

Die klinische Erfahrung mit den verschiedenen Arten von Medikamenten hat die Einteilung in zwei Gruppen zweckmäßig erscheinen lassen (24).

1.) Mittel zur Remissionseinleitung: "Remissionsinduktoren" (Tab. 7).

2. Mittel zur Remissionserhaltung (Tab. 8).

An der Universitäts-Kinderklinik Mainz wurden zur Behandlung der 91 Leukämiefälle in den Jahren 1966 - 1971 folgende Medikamente angewendet:

Tabelle 7: Remissions-Induktoren

Substanz	Wirkungsprinzip	(Y) Nebenwirkungen	Handelsname
Prednison	Nebennierenrindenhormon, katabol, Lymphozytolyse	Pseudocushing Hypertonie Elektrolytstörung	Decortin Urbason Ultralan
Vincristin-sulfat	Spindelgift Mitosehemmer	Neurotoxizität	Vincristin Oncovin
Daunorubicin	cytotoxisches Antibiotikum, Störung der DNS und RNS-Synthese	Myocardschaden Schleimhautulcera	Daunoblasti. Ondena
Adriamycin	cytotoxisches Antibiotikum, Störung der DNS und RNS-Synthese	gastrointestinale Blutungen, Ileus, Schleimhautulcera	Adriblastin
L-Asparaginase	Fermentpräparat, Hemmung der Proteinsynthese	Anaphylaxie, Hepatotoxizität, Gerinnungsstörungen	Crasnitin

Tabelle 8: Remissions-Erhalter

Substanz	Wirkungsprinzip	(Y) Nebenwirkungen	Handelsname
Amethopterin	Folsäureantagonist	Schleimhautulcera, Nausea	Methotrexat
6-mercapto-Purin	Antimetabolit, Hemmung der Nukleinsäure-synthese	Hepatotoxizität	Puri-Nethol
Cytosin-Arabinosid	Antimetabolit, Blockierung der DNS-Synthese		Alexan
Cyclophosphamid	Alkylans	hämorrhag. Cystitis, Sterilität	Endoxan

(Y) = Alle Cytostatica sind mehr oder weniger stark myelotoxisch und schädigen rasch proliferierende Gewebe, wie Darmschleimhaut und Haarwurzeln.

Zwei Medikamente wurden an unserer Klinik zur Therapie nicht herangezogen: Zum ersten das Methylglyoxal-bis (Guanyldhydrazone) "Methyl GAG", welches als Remissionsinduktor bei akuten myeloidischen Leukämien angewendet werden kann, jedoch wegen seiner hohen Toxizität keine breite klinische Verwendung gefunden hat, zum zweiten das Bis 1-3-(2-Chlorethyl)-1-Nitroso-Urea "BCNU" vor dessen Einsatz die meisten Therapeuten wegen der irreversiblen Markschädigung zurückschrecken (24).

Da sich in der Chemotherapie Grenzen abzeichnen, wurden auf dem Gebiet der Immuntherapie der Leukose in den letzten Jahren neue Wege beschritten (23). Die Möglichkeiten einer Immuntherapie bestehen:

- 1.) in einer aktiven unspezifischen Immuntherapie,
- 2.) in einer aktiven spezifischen Immuntherapie,
- 3.) in einer passiven spezifischen Immuntherapie.

Die aktive unspezifische Therapie wurde 1969 von MATHE (30) mit BCG Impfungen während der Remissionsphase durchgeführt. Selbst nach mehreren Rezidiven erreichte MATHE dadurch Remissionen von 1 - 3 Jahren.

Bei der zweiten Möglichkeit wurden den Patienten in der Remission formalinbehandelte oder ionisierte Leukämiezellen überimpft (31). Vereinzelt konnte MATHE Remissionen von maximal 66 Tagen beobachten, im Ganzen brachte die Methode jedoch nicht den erwarteten Erfolg.

Zur dritten Möglichkeit gehören die Versuche durch Übertragung immunologisch kompetenter Lymphozyten (2) sowie Antilymphozytenserum (40) und Seren mit spontan entstandenen Antikörpern (22) eine Besserung oder Heilung der Leukose zu erzielen. Auch bei dieser Therapiemöglichkeit war nur in Einzelfällen Erfolge zu erzielen. Erwähnt sei noch die 1965 von MATHE (32) durchgeführte homologe Knochenmarkstransplantation nach fast letaler Ganzkörperbestrahlung. Der bleibende Erfolg blieb wegen Antikörperbildung gegen das Empfängergewebe und der damit verbundenen schweren Reaktion aus.

Über den gesamten Komplex der Immuntherapie liegen keine eigenen Ergebnisse vor.

2. Definition der Remission.

Das Ziel jeglichen therapeutischen Bemühens ist das Erreichen der Vollremission. Wir verstehen darunter erstens die Wiederherstellung eines normalen Ernährungs- und Kräfte- sowie Leistungszustandes und zweitens die Erfüllung folgender klinisch objektivierbaren Kriterien (26):

Tabelle 9:

	Vollremission	Teilremission
subjektives Befinden	keine Krankheits-symptome	verminderte körperliche Aktivität
Milz	nicht tastbar	2 cm unter Rippenbogen
Leber	bis 2 cm unter Rippenbogen	2 - 4 cm unter Rippenbogen
Lymphknoten	nicht tastbar	deutlich tastbar
Hämoglobin (g%)	über 11	7 - 11
neutrophile Granulozyten	über 1500/mm ³ (H 1)	500 - 1500/mm ³ (H 2)
Blasten (%)	keine	bis 5 %
Thrombozyten	über 100 000/mm ³	25 000 - 100 000/mm ³
Liquor	bis 10/3 Leuko (L 1)	10 - 50/3 Leuko (L 2)
Knochenmark	0 - 5 % Blasten 0 - 40 % Blasten ^(M 1) und Lymphozyten	5 - 25 % Blasten ^(M 2) 40 - 70 % Blasten ^(M 2) und Lymphozyten

Definition der Voll- und Teilremission bei der akuten Leukämie
(Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -Bekämpfung
im Kindesalter e.V. und Universitäts-Kinderklinik Mainz).

Kann keine Vollremission erreicht werden, oder befindet sich der Patient im Übergangsstadium vom akuten Schub zur Vollremission, so sprechen wir von der sogenannten Teilremission. Die Kriterien dieses Stadiums sind ebenfalls in Tabelle 9 dargestellt.

3. Therapieschemata.

In den Jahren 1966 - 1971 behandelten wir unsere Patienten mit akuter Leukämie im wesentlichen nach 3 Grundschemaen. Mit zunehmender Entwicklung neuer antileukämisch wirksamer Substanzen wurde von Jahr zu Jahr auch die Therapie bunter, die Anwendung und Überwachung der Medikation hinsichtlich ihrer Toxizität schwieriger und risikoreicher. Unsere Bemühung, durch optimale und energische Therapie den Verlauf der Leukämie günstig zu beeinflussen war stets gekoppelt mit der Sorge, dem schwer kranken Kinde nicht noch zusätzlich durch unsere Behandlung körperlichen und seelischen Schaden zuzufügen.

Tabelle 10: Therapieschema 1966 - 1968

	Medikament	Dosierung
Remissions- einleitung	Prednison	2 mg/kg KG/die p.o. 4 Wochen lang
	Methotrexat	2,5 mg kg/KG/14 tgg.i.v. bis zur Remission im Markbild
Remissions- erhaltung	Puri-Nethol	2,5 mg kg/KG/die p.o.
2. Schub	Prednison	3 mg/kg KG/die p.o.
	Methotrexat oder	4 - 5 mg/kg KG/14 tgg. i.v.
	Puri-Nethol	5 mg/kg KG/die p.o.

Tabelle 11: Therapieschema in den Jahren 1968 - 1970

	Medikament	Dosierung
Remissions- einleitung	Prednison	2 mg/kg KG/die p.o.
	Vincristin oder	0,07 mg/kg KG/7 tgg. i.v.
	Methotrexat	2,5 mg/kg KG/14 tgg. i.v.
Remissions- erhaltung	Methotrexat	2,5 mg/kg KG/14 tgg. i.v.
2. Schub	Prednison	3 mg/kg KG/die p.o.
	Methotrexat oder	2,5 mg/kg KG/14 tgg. i.v.
	Vincristin	0,07 mg/kg KG/7 tgg. i.v.
2. Remission	Puri Nethol	2,5 mg/kg KG/die p.o.
3. Schub	Prednison	3 mg/kg KG/die p.o.
	Methotrexat	3,5 mg/kg KG/14 tgg. i.v.
3. Remission	Methotrexat	3,5 mg/kg KG/14 tgg. i.v.
4. Schub	Daunoblastin	1 mg/kg KG/7 tgg. i.v.
	Prednison 3	3 mg/kg KG/die p.o.

Tabelle 12: Therapieplan ab 1970

	Medikament	Dosierung
Remissions- einleitung	Prednison	3 mg/kg KG/die p.o.
	Vincristin	2 mg/m ² /7 tgg. i.v. über 4 - 6 Wochen bis zur Re- mission
Remissions- erhaltung	Methotrexat oder	2,5 mg/kg KG/14 tgg. i.v.
	Puri Nethol	2,5 mg/kg KG/die p.o.
2. Schub	Prednison	3 mg/kg KG/die p.o.
	Daunoblastin	1 mg/kg KG/3 tgg. i.v. über 4 Wochen
2. Remission	Alexan zusätzlich evtl.	3 - 5 mg/kg KG/die p.o.
	Endoxan	15 mg/kg KG/14 tgg. i.v.
3. Schub	Prednison	3 mg/kg KG/die p.o.
	Crasnitin	200 - 400 E/kg KG/die i.m. oder i.v. über 4 Wochen
3. Remission	Puri Nethol oder	2,5 mg/kg KG/die p.o.
	Alexan oder	3 - 5 mg/kg KG/die p.o.
	Methotrexat	2,5 mg/kg KG/14 tgg. i.v.
4. Schub	Prednison	5 mg/kg KG/die p.o.
	Adriblastin	0,4 mg/kg KG/die i.v. über 3 Tage, dann Wiederholung nach 4 Tagen Pause
	oder in Kombination mit Vincristin	2 mg/m ² /7 tgg. i.v. über 3 Wochen
4. Remission	Puri Nethol oder Methotrexat oder Endoxan oder Alexan	wie oben aufgezeigt

Ergänzend zu den Therapieschemata wäre noch anzufügen, daß nach Erreichen der Vollremission das Prednison langsam abgebaut wurde.

Seit 1971 wurde regelmäßig in das Therapieschema die prophylaktische Therapie der Meningosis leucaemica eingebaut. Dazu ausführlicher im nächstfolgenden Kapitel.

Während der remissionseinleitenden Therapie wurden täglich Blutkontrollen mit Blutbilddifferenzierung, ein-bis zweimal wöchentlich Blutgerinnungs- sowie Leber- und Nierenfunktionskontrollen durchgeführt. Urinstaten wurden besonders unter Endoxantherapie zur Früherkennung einer Hämaturie kurzfristig durchgeführt. Alle 20 - 30 Tage schlossen sich Knochenmarkspunktionen an, um über den Stand des Therapieerfolges Gewißheit zu haben. Selbstverständlich waren tägliche ausführliche somatische Untersuchungen mit entsprechender Dokumentation der körperlichen Befunde. Bei Anwendung von Daunoblastin führten wir wöchentlich EKG-Kontrollen zur Beurteilung von Myocardschäden durch.

Seitdem die Meningosis leucaemica auch in unserem Krankengut häufiger auftrat, wurden zum Zwecke der Früherkennung dieser cerebralen Manifestation auch bei eindeutigem Vorliegen eines hämatologischen Schubes 8-tägige Liquorkontrollen, bei Remission 4-wöchentliche Liquorkontrollen durchgeführt. Neben der zytostatischen Therapie wurde Infektprophylaxe mit Breitbandantibiotika, sowie bei Bedarf mit Gabe von Gammaglobulin betrieben. Transfusionen von Erythrozyten-Konzentrat, Frischblut Thrombozytenkonzentrat oder Ersatz von Gerinnungsfaktoren richteten sich nach den vorliegenden blutchemischen Werten. Ein wichtiger Bestandteil in der Therapie des akuten Schubes war die sogenannte Hyperurikämie-Prophylaxe, die mit hoher Flüssigkeitszufuhr, Alkalisierung des Urins und Allopurinol (ZYLORIC) durchgeführt wurde.

Bei den obigen aufgezeigten Therapieschemata richteten wir uns vornehmlich nach den Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung (26). Oft erforderten es jedoch die subjektiven Umstände, bei dem erkrankten Kinde die Medikamente zu wechseln, die Dosierungen zu ändern oder das Therapieschema zu modifizieren.

4. Therapie und Prophylaxe der Meningosis leucaemica.

Da bei uns wie auch in vielen anderen Kliniken mit zunehmendem Behandlungserfolg der Leukämie die Meningosis leucaemica zu einem der häufigsten Verlaufskomplikationen innerhalb des Krankheitsbildes geworden ist, rückt die Frage der Therapie und die der Prophylaxe immer stärker in den Vordergrund. Wie schon angedeutet, lag und liegt das Hauptproblem der Therapie in der mangelhaften Passage vieler bewährter Chemotherapeutika durch die Blut-Liquorschranke.

An therapeutischen Möglichkeiten standen in dieser Untersuchungsreihe folgende Wege offen:

- 1.) Die intrathecale Applikation von Methotrexat
 - a) bei Erkrankung 0,5 mg/kg KG/ 2 mal wöchentlich
 - b) als Prophylaxe 0,5 mg/kg KG/ 1 mal monatlich.
- 2.) Die intrathecale Gabe von Alexan
 - a) bei Erkrankung 1 mg/kg KG in Kombination mit Methotrexat
- 3.) Die ZNS-Bestrahlung (Gehirnschädel) mit Co 60 in einer Gesamtdosis von 2400 r
 - a) nach einer Meningosis-Erkrankung
 - b) als Prophylaxe.

Wie die nachfolgende Zusammenstellung (Tab. 13) zeigt, wurden bis zum Jahre 1970 die an einer Meningosis leucaemica erkrankten Kinder ausschließlich mit Methotrexat intrathecal behandelt.

Die Behandlungsdauer richtete sich nach den klinischen Befunden, die Therapie wurde so lange durchgeführt, bis eine Normalisierung der Liquorverhältnisse (Remissionsliquor L 1), des ophthalmologischen Befundes (keine Stauungspapille) und des röntgenologischen Befundes (keine Hirndruckzeichen) erreicht war. Eine Sanierung der Meningosis wurde in fast allen Fällen nach Ablauf von 2 - 3 Wochen erreicht (Abb. 14). Von den insgesamt 14 mit Methotrexat behandelten Fällen kam es bei 5 Patienten zu einem oder mehreren Rezidiven. 2 Patienten verstarben vor Erreichen der Sanierung. Ab 1970 stand mit dem Cytosin-Arabinosid ein weiteres intrathecal anwendbares Chemotherapeutikum zur Verfügung. Bei Erstmanifestation einer Meningosis gaben wir es in 2 Fällen in der Kombination mit Methotrexat, bei den Rezidivfällen als alleiniges Therapeutikum.



Abb. 14: Meningosis leucaemica. Röntgenkontrolle des Schädels bei demselben Patienten wie in Abb. 11. Zustand nach Therapie mit Methotrexat intrathecal und Co 60 Bestrahlung. Keine Zeichen eines erhöhten Hirndruckes mehr nachweisbar.

PINKEL (36) beschrieb 1967 erstmals die Möglichkeit einer Therapie und Prophylaxe der Meningosis leucaemica, durch eine ZNS-Bestrahlung. In seinen Beobachtungsreihen zeigte er auf, daß eine Gesamtstrahlendosis von 2400 r zu einem Erfolg führt, während ZNS-Bestrahlungen mit niedriger Gesamtdosis ohne Erfolg bleiben.

Seit 1971 führen wir die Gehirnschädelbestrahlung mit Cobalt 60 durch. Bei vier der Erkrankten sanierten wir zuerst den Liquor mit intrathecaler Methotrexatapplikation. Befanden sich die Kinder dann in einem guten Allgemeinzustand und lag auch hämatologisch kein Rezidiv vor, so schloß sich die radiologische Therapie an. Diese wurde in täglichen Einzelsitzungen von maximal 200 r bis zum Erreichen der Gesamtdosis von 2400 r unter ständiger Kontrolle der Leukozytenzahl durchgeführt.

Die Strahlentherapie wurde von allen Patienten gut toleriert; bis auf den Haarausfall, der bei allen Patienten eintrat und gelegentliches Unwohlsein konnten wir keine gravierenden Nebenwirkungen beobachten. Vor Beginn der Strahlentherapie fand eine EEG-Untersuchung statt, die sich bei Beendigung wiederholte und in halbjährlichen Abständen weiter durchgeführt wurde. Bei keinem der 4 Patienten sahen wir nach durchgeführter Kombinationstherapie mit Methotrexat und Cobalt 60 je wieder ein Rezidiv der Meningosis (Tab. 13).

Die Prophylaxe der cerebralen Manifestation wird an unserer Klinik seit 1971 konsequent durchgeführt. Wir richten uns hier ebenfalls wieder im wesentlichen nach den Richtlinien der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter. Nach Erreichen der ersten hämatologischen Vollremission setzt die prophylaktische Therapie in der Regel mit Gaben von Methotrexat 12 mg/m^2 einmal wöchentlich ein. Insgesamt werden 5 Injektionen verabreicht. Parallel läuft die radiologische Therapie wie oben beschrieben. Von den 22 neuen Leu-

kämiefällen im Jahre 1971 wurden 9 dieser kombinierten chemotherapeutischen und radiologischen Prophylaxe zugeführt. Ein Kind verstarb am zweiten hämatologischen Schub. Die anderen leben und zeigten bis zur Beendigung der Studie keinen cerebralen Leukämiebefall (Tab. 14). Bei 5 Kindern wurde nur eine Methotrexat-Prophylaxe durchgeführt. Auch bei diesen Patienten blieben Zeichen einer Meningosis leucaemica aus (Tab. 14).

Tabelle 13: Therapie der Meningos leucaemia

Jahr	Pat. zahl	Therapie	Verlauf	1. Rezidiv	Therapie	Verlauf	2. Rezidiv	Therapie	Verlauf	3. Rezidiv	Therapie	Verlauf
1966	1	MTX	+am 6. Tg.									
1967	1	keine	+am 14. Tg.									
	1	MTX	L1n. 3 Wo.	n. 3 Mon.	MTX	L1n. 2 Wo.						
1968	1	MTX	L1n. 2 Wo.									
	1	MTX	L1n. 2 Wo.	n. 3 Mon.	MTX	L1n. 2 Wo.	n. 3 Mon.	MTX	L1n. 2 Wo.	n. 8 Mon.	Alexan	L1n. 3 Wo.
1969	3	MTX	L1n. 2 Wo.									
	3	MTX	L1n. 2 Wo.									
1970	1	MTX	L1n. 2 Wo.	n. 9 Mon.	MTX	L1n. 2 Wo.						
	1	MTX Alexan	L1n. 2 Wo.									
	4	MTX Co60	L1n. 3 Wo.									
1971	1	MTX	L1n. 3 Wo.	n. 3 Mon.	MTX Alexan	L1n. 6 Wo.						
	1	MTX	+am 5. Tg.									
	1	MTX	L1n. 2 Wo.									

Pat. = Patient
Ther. = Therapie
Verl. = Verlauf

MTX = Methotrexat
Co60 = Kobalt 60 Radiatio
L 1 = Remissionsliquor

Tg. = Tage
Wo. = Woche
Mon. = Monat

n. = nach
+ = verstorben

Tabelle 14: Prophylaxe der Meningosis leucaemica

Zahl der Patienten	Therapie	Verlauf
5	Methotrexat intrathecal	3 Patienten leben 2 verstorben ohne Meningosis- Erkrankung
9	Methotrexat intrathecal Cobalt 60- Bestrahlung	8 Patienten leben 1 verstorben ohne Meningosis- Erkrankung

IV. VERLAUF UND PROGNOSE

1. Definition der Überlebenszeit.

Unter der Überlebenszeit versteht man die weitere Lebenszeit des Patienten nach Einsetzen der Therapie. Diese kann bei den einzelnen Patienten verschieden gestaltet sein: entweder verläuft die Überlebenszeit nach Einsetzen der Vollremission ohne Beschwerden und Krankheitszeichen, oder sie wird von Rezidiven unterbrochen, denen dann erneut eine Phase der Vollremission oder Teilremission folgt (16), (Abb. 15).

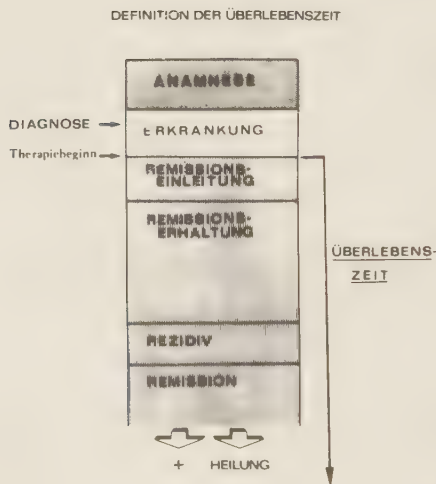


Abb. 15: Definition der Überlebenszeit bei Leukämieerkrankung (modifiziert nach HERTL, 16).

2. Absterbeordnung und Sterberate.

Als bestes Maß für den Therapieerfolg und die Beurteilung der Überlebenszeit sehen wir die Berechnung sogenannter Absterbeordnungen an, wie sie in vielen internationalen Publikationen verwendet wird (45, 38).

Zur Berechnung der vorliegenden Absterbeordnung wurde die von CUTLER und EDERER angegebene Methode verwendet (12). Sie bietet den Vorteil, daß alle bis zum Ende der Beobachtungszeit vorliegenden Informationen über die Überlebenszeit der Patienten verwertet werden, auch wenn diese nicht bis zu ihrem Tode beobachtet wurden oder wenn sie zu einem bekannten Zeitpunkt vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind.

Für bestimmte Zeitabschnitte nach Behandlungsbeginn werden die Zahlen der verstorbenen und der unter Risiko stehenden Patienten ermittelt. Der Quotient beider Zahlen stellt die Sterberate (Abb. 17) dar, das Komplement dazu ist die Überlebensrate. Daraus lassen sich kumulative Überlebensraten berechnen, die dann zur kurvenmäßigen Darstellung der Absterbeordnung dienen (Abb. 16).

Zur ersten Orientierung gibt Tabelle 15 die Zahlen der Überlebenden und Verstorbenen der Jahre 1966 - 1971 und der Jahre 1956 - 1965 an der Universitäts-Kinderklinik Mainz wieder.

Tabelle 15: Anzahl der Überlebenden und Verstorbenen Leukämiepatienten an der Universitäts-Kinderklinik Mainz bei Beendigung der jeweiligen Studie.

1966 - 1971	Zahl	%	1956 - 1965 (27)	Zahl	%
Leben	28	31		5	5
Verstorben	59	65		90	94
Verschollen	4	4		1	1
Gesamtzahl:	91	100		96	100

Der vorliegenden Absterbeordnung und Sterberate sind die Fälle von akuter lymphoblastischer und akuter myeloischer Leukämie (insgesamt 86 Patienten) zu Grunde gelegt. Zum Vergleich wurde die entsprechende Kurve aus den Jahren 1956 - 1965 mit aufgeführt (27).

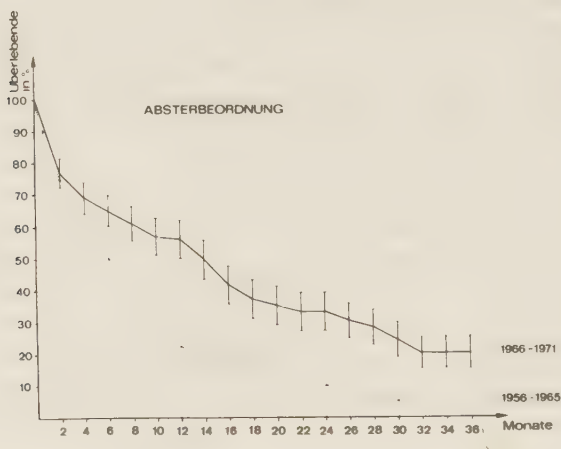


Abb. 16: Absterbeordnung bei 86 Patienten mit akuter lymphoblastischer und akuter myeloischer Leukämie (nach CUTLER und EDERER, 12).

Während in den Jahren 1956 - 1965 nur 50 % der an akuter Leukämie erkrankten Kindern das erste 1/2 Jahr überlebten und nur 25 % über eine Überlebenszeit von 1 Jahr kamen, hat sich in den Jahren 1966 - 1971 die Überlebenszeit wesentlich verbessert. So erreichten 50 % der Kinder eine Überlebenszeit von 1 1/2 Jahren, während 25 % 3 und mehr Jahre überlebten.

Die Kurve der Sterberate in Intervallen (Abb. 17) verdeutlicht anschaulich, wann im Verlauf einer Leukämieerkrankung mit einer erhöhten Sterbeziffer zu rechnen ist. So ist der Prozentsatz der Todesfälle bei Beginn der Erkrankung sehr hoch. Dies dürfte seine Ursache darin finden, daß viele Kinder bereits in desolatem Zustande zur Diagnosestellung gelangen. Ist jedoch der erste Schub erfolgreich überwunden, so setzt eine erneute Gefährdung für das Leben nach dem 1. Jahr der Erkrankung ein. Dieser Gipfel dürfte zeitlich mit dem Auftreten des 2. Schubes korreliert sein. Ein erneutes Ansteigen der Sterblichkeit ist mit Ende des 2. Krankheitsjahres festzustellen.



Abb. 17: Sterberate in 2-monatigen Intervallen bei 86 Patienten mit akuter lymphoblastischer und akuter myeloischer Leukämie.

3. Becker-Kurve.

Durch diese graphische Darstellung ist es möglich, den Eintritt jedes einzelnen Patienten und dessen Ausscheiden (tot, lebend oder verschollen) innerhalb der Studie zu ersehen, und damit die individuelle Überlebenszeit festzustellen (Abb. 18).

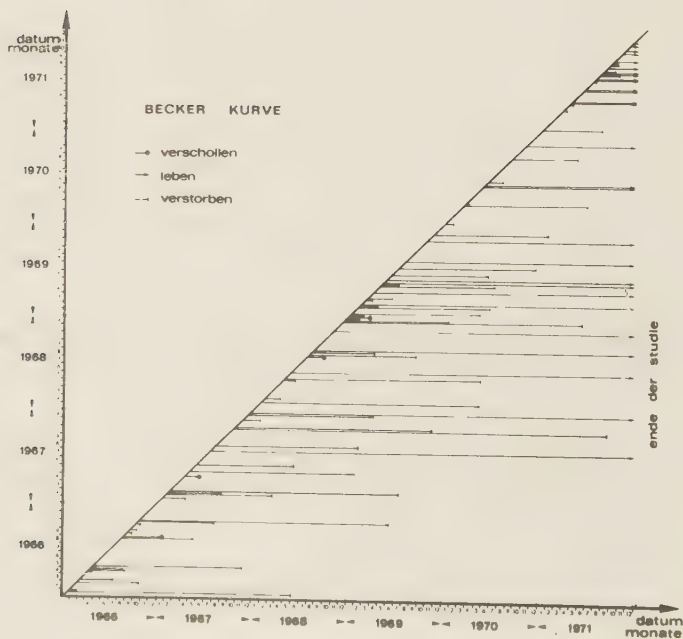


Abb. 18: Darstellung des Ein- und Austritts der 91 Patienten dieser Studie.

4. Bemerkenswerte Verläufe.

a) Praeleukämie -----

Als "Präleukämie" wird seit den Arbeiten von BLOCK et al. (8) die Summe der Vorgänge im Bereich der hämopoetischen Gewebe verstanden, die dem Krankheitsbild einer Leukämie vorausgehen, sich somit vor dem Zeitpunkt der klinisch frühestmöglichen Diagnosestellung abspielen.

Ein 5 1/2-jähriger Junge wurde wegen chronischer Tonsillitis und adenoiden Wucherungen im April 1971 in der Universitäts-Kinderklinik Mainz aufgenommen. Anamnestisch war außerdem noch zu erfragen, daß das Kind leicht blaue Flecken bekam. Bei der Aufnahmeuntersuchung fanden sich allgemein Blässe der Haut und Schleimhaut, alte Hämatome, Hepatosplenomegalie sowie Polymikroadenie. Der Junge befand sich in reduziertem AZ. An laborchemischen Befunden ließen sich im Blutbild eine hyperchrome Anämie, eine ausgeprägte Thrombocytopenie, sowie in der Differenzierung Parablasten bis 14 % finden. Das Knochenmark zeigte ein buntes Bild: Hyperplasie der Erythropoese, megaloblastäre Veränderungen, vereinzelt Riesenformen der Granulopoese. Die Milzszintigraphie ergab eine deutlich vergrößerte Milz. Verschiedene Anämieformen konnten ausgeschlossen werden, so daß wir uns vorerst auf die Diagnose einer Präleukämie mit differentialdiagnostischer Erwägung einer Erythramie festlegten. Ein Therapieversuch mit Prednison sowie Frischbluttransfusionen brachten nur mäßigen Erfolg. Zwei Monate später wurde das Kind erneut mit der gleichen Symptomatik aufgenommen. Somatische Untersuchung sowie Laborchemie ergaben dieselben Befunde wie bei der Erstaufnahme. Die Diagnose einer Präleukämie konnte jedoch erhärtet werden, therapeutisch entschlossen wir uns lediglich zur Auftransfusion. Ein Monat später erneute stationäre Aufnahme wegen zunehmender Anämiesierung

und Thrombozytopenie. Im Differentialblutbild fanden sich 9 % pathologische Zellen. Nach Auftransfusion Entlassung bei Wohlbefinden. Nach 2 Monaten Wiederaufnahme bei gleicher Symptomatik. Eine Prednisonbehandlung brachte keinen Erfolg, die Splenomegalie blieb bestehen. Unter der Vorstellung eines Hypersplenismus wurde die Splenektomie durchgeführt. Die Milz-Histologie ergab den Befund wie bei einer Leukämie, das Knochenmark war weiterhin ohne sichere Leukosezeichen. Nachdem sich auch auswärtige Spezialisten für das Vorliegen einer Präleukämie aussprachen, wurde die zytostatische Therapie mit Puri Nethol eingeleitet. Darunter kam es zu einer Stabilisierung des Blutbildes, die Thrombozytopenie verschwand, im Differentialblutbild ließen sich keine pathologischen Zellen mehr finden. Bei der poliklinischen Vorstellung in unserer Tumorambulanz am Ende des Jahres 1971 befand sich das Kind bei Wohlbefinden und guten Blutwerten. Im August des Jahres 1972 kam es zu einem massiven leukämischen Schub, an dessen Folgen das Kind verstarb.

b) Akute lymphoblastische Leukämie mit Organmanifestation

Außer der Lunge, den Knochen, den Nieren und dem ZNS kommen auch noch andere Organbeteiligungen - auch als Erstmanifestation - vor. Grundsätzlich gibt es kein Organ, das nicht befallen sein könnte (21).

Im Februar 1971 kam ein fast 10-jähriges Mädchen wegen Fieber, Husten und zunehmender Dyspnoe zur stationären Aufnahme. Wir konnten neben dem schlechten Allgemeinzustand den Zustand einer globalen Herzinsuffizienz mit Hepatosplenomegalie, peripherer Cyanose, Einflußstauung und Orthopnoe finden. Ferner bestand ein Pleuraerguß, ein Pericarderguß und ein Ascites. Das Röntgenbild des Thorax erbat eine schwere Herzdilatation beiderseits, das EKG typische Veränderungen einer Myocarditis.

Das Blutbild war bis auf die Leukozytose unauffällig. Eine Ursache viraler oder bakterieller Genese konnte nicht gefunden werden. Die Therapie mit Digitalisierung, Decortin, β -Rezeptoren-Blocker, sowie Antibiotika erbrachte gute Restitution nach 56-tägigem Krankenlager. Kurz nach Entlassung wurde eine nochmalige 10-tägige Aufnahme zur Behandlung einer Sinusitis maxillaris beiderseits erforderlich. Zwei Monate später wurde das Kind wegen hoher septischer Temperaturen erneut aufgenommen. Es fand sich allgemein ein blasses Hautkolorit, beeinträchtigter Allgemeinzustand sowie eine erhebliche Hepatosplenomegalie. Die BSG war stark beschleunigt, es fand sich eine Anämie, eine Thrombozytopenie und 34 % pathologische Zellen bei 52 % Lymphozyten und 14 % neutrophilen Segmentkernigen in der Differenzierung. Eine sofort durchgeführte Knochenmarkspunktion ergab den Befund: Mark im Schub (M 3), die zytochemische Differenzierung erbrachte den endgültigen Beweis für das Vorliegen einer akuten lymphoblastischen Leukämie. Von seiten des Herzens ließ sich kein pathologischer Befund erheben. Die zytostatische Therapie wurde mit Prednison, Vincristin und Adriblastin eingeleitet. Eine Vollremission konnte nach 4 Wochen erreicht werden, die remissionserhaltende Therapie wurde mit Puri Nethol fortgeführt. Zehn Tage später fand erneute stationäre Aufnahme wegen septischer Temperaturen statt. Es bestanden Tachypnoe, Dyspnoe, Blässe der Haut, Hepatosplenomegalie und stark beeinträchtigter Allgemeinzustand. Die Herzgröße hatte deutlich zugenommen, Galopprrhythmus und Systolikum 2. Grades waren zu auskultieren. Im Röntgenbild des Thorax zeigte sich außer der Herzverbreiterung eine miliare infiltrative Streuung in beide Lungenfelder. Blutbild war bis auf die Anämie und eine Linksverschiebung in der Differenzierung ohne pathologischen Befund, das Knochenmark zeigte das Bild der Vollremission. Unter Digitalisierung, Prednison- und Methotrexat-Gaben besserte sich der Zustand rasch, Herz- und Lungenbefunde waren nach 20-tägiger Therapie völlig normalisiert, die

Hepatosplenomegalie verschwunden. Eine Dauertherapie mit Methotrexat wurde fortgeführt, fernerhin wurde das Kind einer prophylaktischen Bestrahlung des ZNS sowie intrathecaler Prophylaxe mit Methotrexat zugeführt. Eine schwere Gastroenteritis wurde gut überstanden, das Kind befindet sich in gutem Allgemeinzustand und weiterhin in Vollremission, die letzte ambulante Kontrolle erfolgte Anfang März 1974.

c) Komplikationsreicher Verlauf einer akuten lymphoblastischen

Leukämie

An Hand dieses Falles wird der sehr langwierige und komplikationsreiche Verlauf einer akuten lymphoblastischen Leukämie aufgezeigt und gleichzeitig der Verlaufsübersichtsbogen für unsere Leukämiepatienten demonstriert. Aus Verkürzungsgründen werden die Zeiten der Remissionen gerafft, obwohl auch in diesem Stadium monatliche Eintragungen üblich sind.

Im November 1968 erfolgte Aufnahme eines 2 1/2 Jahre alten Knaben wegen anhaltender Gewichtsabnahme, Inappetenz und Blässe seit 3 Monaten. Kurz vor Aufnahme waren Petechien aufgetreten. Wir sahen ein schwer krankes, blasses Kind in exsikkiertem Zustand mit einer Splenomegalie sowie Hautblutungen. Blutbild und Knochenmark zeigten Befunde wie bei einer akuten lymphoblastischen Leukämie im Schub.

Nach Therapie mit Ultralan und Methotrexat konnte eine Vollremission erreicht werden, die bis zum Dezember 1969 anhielt. Im Januar 1970 zeigte sich der 2. hämatologische Schub, der unter Ultralan und Vincristin in eine Teilremission gebracht werden konnte. Im März 1970 wieder das Bild eines hämatologischen Schubes. Mit Ultralan und Daunoblastin erreichten wir Vollremission und konnten diese unter Alexan und Methotrexat bis Januar 1971

erhalten. Zu diesem Zeitpunkt trat eine Meningosis leucaemica mit hämatologischem Schub auf. Eine intrathecale Behandlung mit Methotrexat sowie Vincristin und Endoxan erbrachte Vollremission bis Mai 1971. Es trat dann ein Rezidiv der Meningosis auf, welches mit Methotrexatgaben intrathecal schnell beherrscht werden konnte.

Im Juli 1971 5. hämatologischer Schub und 3. Schub einer Meningosis leucaemica. Unter Ultralan, Crasnitin und intrathecaler Applikation von Alexan Vollremission nach 4 Wochen. Eine Bestrahlung im Remissionsstadium wurde von den Eltern abgelehnt. Im September 1971 erlitt das Kind seinen 6. hämatologischen Schub, nach kurzer Einstellung mit Puri Nethol. Im November war nach Ultralan, Vincristin und Adriamycintherapie wieder eine Remission erreicht, das Kind wurde auf Methotrexat zur Remissionserhaltung eingestellt. Bei der letzten ambulanten Kontrolle im März 1974 ergab sich kein Anhalt für einen krankhaften Befund (Tab. 16).

Tabelle 16:

Universitäts-Kinderklinik Mainz
Verlaufsübersicht Leukämie-Patienten

Name, Vorname: B.J.	Geschlecht: m x w			Leukämietyp: ALL x AML Monoz.Lk.				
Datum der Diagnosestellung: 6.11.1968								
Alter bei Diagnose: 2 J.								
Zeit der Diagnose- stellung (Mon.)	1	2	3 - 19	20	21	22	23 - 26	27 - 31
Kalenderjahr u. Monat	Nov. 68	Dez. 68	Jan.-Dez. 1969	Jan. 70	Febr. 70	März 70	Apr.-Juli 1970	Aug.-Dez. 1970
Knochenmark M (1-3)	3	/	/	3	/	/	/	/
Blutbild H (1-3)	3	2	1	3	2	3	2	1
Körp.Befund K (1-3) a.) Milz	3	1	1	1	1	1	1	1
b.) Lymphknoten	2	1	1	2	1	2	1	1
c.) Leber	3	1	1	3	1	1	1	1
subj.Befinden B (1-3)	3	2	1	3	1	3	2	1
Liquorbefund L (1-3)	/	/	/	/	/	/	/	/
Gesamtbeurteilung 1 = Vollremission 2 = Teilremission 3 = Schub 4 = Meningosis-Schub 5 = 3 + 4	3	2	1	3	2	3	2	1

Therapie: Ultralan → /
Methotrexat →
Vincristin → /
Daunoblastin → /
Alexan → /
Puri Nethol → /

d) Langzeitremission - Heilung

In der Onkologie wird der Therapieerfolg an der Fünf-Jahres-Überlebensgrenze gemessen und man geht davon aus, daß so lange ohne Rezidivzeichen überlebende Patienten als geheilt zu betrachten sind (16).

Im Juli 1967 erfolgte die Aufnahme eines 11-jährigen Mädchens. Anamnestisch war eine Angina, langanhaltende subfebrile Temperaturen, Mattigkeit, Inappetenz und zunehmende Blässe vorausgegangen. Als Befunde konnten eine Hepatosplenomegalie, Blässe der Haut und Schleimhäute, schlechter Allgemeinzustand und mehrere Furunkel erhoben werden. Das Blutbild zeigte eine Leukopenie, eine Anämie, in der Differenzierung Blasten von 24 %. Das Knochenmark zeigte die Schubstufe M 3, die PAS-Färbung war positiv, so daß die Diagnose einer akuten lymphoblastischen Leukämie gesichert war. Die Therapie wurde mit Prednison und Methotrexat durchgeführt, eine Vollremission konnte nach 4 Wochen erreicht werden, Blutbild und Knochenmark waren unauffällig, das Kind fühlte sich wohl und war voll belastbar. Die remissionserhaltende Therapie wurde mit Puri-Nethol weitergeführt. Sechs Monate später wurde eine Verschlechterung des peripheren Blutbildes im Sinne von H 2 festgestellt, sofortige Gabe von Prednison und Methotrexat konnte eine Manifestation eines erneuten Schubes auffangen. Nach zwei Monaten wurde die remissionserhaltende Therapie mit Puri-Nethol wieder aufgenommen. Das Kind blieb bis zum Ende dieser Studie von einem neuen Rezidiv verschont und befindet sich weiterhin in Vollremission. Jegliche zytostatische Therapie wurde ab Juli 1973, also nach Ablauf der Fünf-Jahres-Frist, abgesetzt, das Kind befand sich bei Vorstellung im März 1974 ohne jegliche krankhaften Symptome bei voller Leistungsfähigkeit.

V. D I S K U S S I O N

Vergleicht man nun die vorliegenden Ergebnisse mit den großen Untersuchungsreihen anderer Autoren, so ergeben sich im wesentlichen Übereinstimmungen. HERTL (17) sah in seiner statistischen Erhebung für die Fälle der akuten Leukämie an der Universitäts-Kinderklinik in den Jahren 1919 - 1968 83,9 % akute lymphoblastische Leukämien, 11,9 % akute myeloische Leukämien, 1,8 % Monocyten-Leukämien und 2,5 % sonstige Formen.

Bei uns betrug der Prozentsatz an akuten lymphoblastischen Leukosen 83,5 %, an akuten myeloischen 11 % sowie 5,5 % Monocyten-Leukämien und sonstige Formen.

Ähnliche Übereinstimmung findet man bei Altersdisposition und Geschlechtsverteilung. TURKSON (41) fand bei seinen 251 Fällen von akuter Leukämie in den Jahren 1919 - 1964 an der Universitätskinderklinik Heidelberg 39 % erkrankte Mädchen bei 61 % erkrankten Knaben. Dieses Verhältnis von 3 erkrankten Knaben zu 2 leukämiekranken Mädchen konnten wir bestätigen. HUTH (18) sah 1958 an Hand von 279 Fällen akuter Leukämie am Akademischen Kinderkrankenhaus in Düsseldorf einen deutlichen Altersgipfel um das 3. und 4. Lebensjahr. Dieser Kindheitsgipfel wurde in vielen statistischen Untersuchungen, wie von COURT, BROWN und DOLL (11) bestätigt. Auch wir sahen ein Ansteigen der Erkrankung in dieser Altersgruppe. Die aufgetretene Vermehrung des Krankengutes, die sowohl in der Literatur beschrieben wird, wie auch an unserer Klinik zu beobachten war, muß skeptisch bewertet werden. HERTL (17) zeigte 1969 auf, daß in den Jahren 1919 bis 1953, also in einem Zeitraum von 35 Jahren, 185 mal die Diagnose akute Leukämie, in den Jahren 1954 - 1968 bereits 100 Patienten mit akuter Leukämie in der Universitätskinderklinik Heidelberg zur Aufnahme kamen. Ob diese steigende Tendenz auf eine echte Zunahme der Leukämie oder auf verbesserte Diagnostik, sowie Ballung der Patienten in speziellen Behand-

lungszentren oder auf eine Vergrößerung des Einzugsgebietes zurückzuführen ist, muß offen bleiben. Sicher jedoch erscheint es, daß die Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie, die in den letzten Jahren häufiger gestellt wird, eine Folge der verbesserten zytochemischen Diagnostik ist. HERTL (17) stellte sie in den ersten 35 Jahren 20 mal, in den letzten 14 Jahren 14 mal. In unserer Untersuchungsreihe stellt sich ebenfalls eine Zunahme der Diagnose der akuten myeloischen Leukämie dar.

IVERSEN (20) fand 1966 in seiner Arbeit über 570 Leukämiefälle bei einer Anamnesedauer von 4 - 8 Wochen. Diese Beobachtung deckt sich sowohl mit der unsrigen als auch mit der von OEHME (33) 1958.

Vergleicht man nun die anamnestisch angegebenen Beschwerden nach Art und Häufigkeit und die Art und Häufigkeit von pathologischen somatischen Befunden zum Zeitpunkt der Diagnose mit der Zusammenstellung von KORNHUBER (21) 1969, so stellt sich auch hier Übereinstimmung dar. KORNHUBER, der zu seinen eigenen Beobachtungen die großen Statistiken von OEHME (33), IVERSEN (20) und BOGGS et al. (9) hinzunahm, fand bei den anamnestisch angegebenen Symptomen in 99,5 % Blässe, in 85,5 % Mattigkeit, in 70,3 % Fieber, in 58 % Blutungen und in 34,8 % Knochenschmerzen. Bei unserem Patientengut zeigte sich ebenfalls die Blässe und die Mattigkeit mit jeweils über 80 % als vorrangiges anamnestisches Symptom; es folgen dann Fieber mit 67 % und Blutungen mit 47 %. Bei den somatischen Befunden sieht KORNHUBER (21) bei 65,8 % Lymphknotenschwellung, Hepatosplenomegalie bei über 60 % und klinisch verifizierbare Blutungen bei 69,5 %. Auch wir sahen bei klinischer Erstuntersuchung in 77 % Lymphknotenschwellung, Hepatosplenomegalie in annähernd 70 %. Blutungen konnten wir sogar in 90 % der Leukämiefälle ausmachen.

Bezüglich der blutchemischen Laborbefunde ergibt sich bei KORNHUBER (21) eine Anämie bei 88,7 % in unserer Beobachtung bei 92 % der Patienten. IVERSEN (20) fand bei seinen 570 Fällen

eine Anämie unter 6 g% in 50 %, bei uns betrug der Prozentsatz der hochgradigen Anämie 44 %. Bezüglich der Leukozytenzahl beschreibt IVERSEN (20) eine gleichmäßige Verteilung zwischen den leukämischen und aleukämischen Formen. Auch diese Beobachtung konnte in vorliegender Untersuchungsreihe bestätigt werden. Erniedrigte Thrombozytenwerte von unter 50 000/mm³ sah IVERSEN (20) bei über der Hälfte seiner Fälle und nur bei 10 % Normwerte. Unsere Patienten wiesen in 15 % normale Thrombozytenzahlen auf. Zur Komplikation der Leukämie, der Meningosis leucaemica läßt sich sagen, daß wir mit einer Erkrankungsrate von 23 % unter der in der Literatur angegebenen Prozentzahl von 30 - 40 % liegen (6, 10). Über den Zeitpunkt des Auftretens dieser Komplikation sei gesagt, daß im ersten Erkrankungsjahr der Leukämie 52 % der Patienten mit Meningosis leucaemica-Erkrankung im zweiten Jahr 24 % und im dritten Jahr 14 % die Erstmanifestation erlitten. BLÄKER (7) ermittelte als Zeitpunkt des Auftretens 15 Monate nach Therapiebeginn mit einer mittleren Streuung von 7 Monaten. LANDBECK und BLÄKER (6) fanden in ihrer 1966 erstellten Studie 86 % ihrer an Meningosis leucaemica erkrankten Kinder in hämatologischer Vollremission, bei unserem Patientengut betrug dieser Prozentsatz nur 43 %, während bei 57 % durch eine Knochenmarkspunktion auch das gleichzeitige Vorliegen eines hämatologischen Schubes gesichert werden konnte. 1968 beschrieb BLÄKER (7) eine Rezidivneigung von 52 %, wir konnten nur in 24 % Rezidive sehen. Um einer ZNS-Manifestation vorzubeugen, führten wir seit 1971 die Meningosis-leucaemica-Prophylaxe durch. 93 % dieser Kinder sind von einer Meningosis leucaemica verschont geblieben. PINKEL et al. (36) berichten in ihrer 1971 erschienen Studie ebenfalls von 93 % erscheinungsfrei gebliebenen Patienten, bei denen sie die kombinierte Prophylaxe durchgeführt hatten.

Abschließend soll nun die Prognose der akuten Leukämie und die Überlebenszeiten der erkrankten Kinder diskutiert werden. In der Analyse von TIVEY (39), welcher über 428 Fälle der Jahre 1927 - 1950 berichtet, starben 50 % der Kinder in den ersten 4 Monaten und es überlebten nur 10 % maximal 11 Monate. ZUELZER (44) gab 1964 bei 175 Patienten eine Überlebenszeit von 17 Monaten bei 50 % seines Krankengutes an. SELAWRY et al. (37) gaben 1965 eine Überlebenszeit von 17 Monaten bei 80 % der von ihnen untersuchten Fälle an. An der Universitäts-Kinderklinik Mainz überlebten in den Jahren 1956 - 1965 (27) 50 % 6 Monate, 25 % 12 Monate und 10 % 25 Monate. In der Untersuchungsreihe von 1966 - 1971 sehen wir eine Überlebensrate von 56 % über 1 Jahr, 33 % der Patienten überleben 2 Jahre und 20 % 3 Jahre und mehr. Somit ist, gekoppelt mit den intensiveren und vielseitigeren Therapiemöglichkeiten, eine längere Überlebenszeit ermöglicht und verwirklicht worden. Daß wir in den ersten Monaten der Erkrankung noch immer eine relativ hohe Mortalität zu verzeichnen haben, hat ihre Ursache darin, daß ein hoher Prozentsatz der Kinder, die mit einer Erstmanifestation einer akuten Leukämie zur Erstaufnahme kommen, in desolatem, fast moribunden Zustand sind, und noch vor Beginn jeglichen therapeutischen Bemühens oder in dessen Einleitungsphase akut versterben.

Im Ganzen lassen jedoch die guten Ergebnisse der großen Kliniken und Zentren für leukämiekrankte Kinder in bezug auf verbesserte Überlebenszeiten und Überlebenschancen, Optimismus zu.

ZUSAMMENFASSUNG

In den Jahren 1966 bis einschließlich 1971 wurde in der Universitäts-Kinderklinik Mainz in 91 Fällen die Diagnose akute Leukämie gestellt und zwar ergaben sich 76 akute lymphoblastische, 10 akute myeloische Leukämien, 4 Monocyten Leukämien und 1 Präleukämie. Es erkrankten 55 Knaben und 36 Mädchen. Die Erkrankungsspitze lag im 3. und 4. Lebensjahr. Die Untersuchung zeigt, daß bei den anamnestisch angegebenen Beschwerden Blässe, Mattigkeit und Fieber sowie Blutungen dominieren. Die Anamnesedauer beträgt durchschnittlich 4 - 8 Wochen. An somatischen Befunden ließen sich bei Erstuntersuchung bei fast allen Kindern Blutungen, Lymphknotenschwellung sowie Hepatosplenomegalie finden. Von seiten des Blutbildes ließ sich bei 92 % eine mittel-hochgradige Anämie, ein ausgewogenes Verhältnis zwischen aleukämischen und leukämischen Leukozytenzahlen und in 77 % eine Thrombozytopenie verifizieren. Das Differentialblutbild war in 93 % pathologisch verändert, das Knochenmark zeigte bei 98 % der Patienten eine Leukose im Schub. Nach Darlegung der Kriterien für den akuten Schub einer Leukämie im Hämogramm und Knochenmark, sowie der zytochemischen Differenzierung wird die cerebrale Komplikation der Leukämie, die Meningosis leucaemica, gesondert abgehandelt. In 23 % des Gesamtkrankengutes kam es zu dieser Komplikation, die Erkrankungshäufigkeit lag im ersten Jahr nach hämatologischer Diagnose. Bei 12 von den insgesamt 21 Fällen konnte gleichzeitig bei Meningosis-Erkrankung auch ein hämatologischer Schub diagnostiziert werden. In 24 % wurden ein- oder mehrmals Meningosis leucaemica-Rezidive gesehen. Es folgt dann eine Zusammenstellung der zur Therapie benutzten Medikamente, die Definition der Voll- und Teilremission, sowie die Aufstellung der verschiedenen Therapieschemata in den Jahren dieser Studie. Das Kapitel über Therapie und Prophylaxe der Meningosis leu-

caemica erläutert Vorgehen und Ergebnisse. Eine Sanierung wurde im Erkrankungsfall nach 3 Wochen erreicht, Rezidive wurden in geringer Zahl gesehen. Im Jahre 1971 wurde bei fast allen Neudiagnosen die Prophylaxe durchgeführt, es traten keine cerebralen Komplikationen auf. Nach Definition der Überlebenszeit wird die Absterbeordnung, die Sterberate in Intervallen und die Becker-Kurve aufgezeigt. Es zeigt sich, daß über 50 % der Patienten ein Jahr, 20 % der Patienten zwei Jahre und mehr überleben. Die Sterberate liegt am höchsten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, nach dem 1. und dem 2. Krankheitsjahr. Ein Zusammenhang mit dem Auftreten erneuter Leukämieschübe zu diesen Zeitpunkten dürfte als erwiesen gelten. Die Becker-Kurve verdeutlicht die individuelle Lebenszeit eines jeden Patienten. Vier Krankheitsverläufe sollen auftretende Komplikationen und Variationen während einer Leukämieerkrankung schildern. Gleichzeitig wird das an der Universitäts-Kinderklinik geübte Verfahren der Dokumentation gezeigt. In der Diskussion werden im wesentlichen die gewonnenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur verglichen und kritisch betrachtet.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) ALTHOFF, H.: Leukosen und Retikulosen.
In: Handbuch der Kinderheilkunde,
hrsg. von H. OPITZ u. F. SCHMID.
Berlin-Heidelberg-New York:
Springer-Verlag (1967)
- 2.) ANDREWS, G.
et al.: Preliminary trials of clinical
immunotherapy.
Cancer Res. 27, 2535 (1967)
- 3.) BECKMANN, H.
et al.: Zytochemische Differenzierung und
Krankheitsverlauf akuter Leukämien
im Kindesalter.
Dtsch.med.Wschr. 94, 2320 (1969)
- 4.) BENNETT, J.H.: Edinb.med.Surg.J. 64, 413 (1845)
- 5.) BERNARD, J. und
BESSIS, M.: Sang. 19, 45 (1948)
- 6.) BLÄKER, F. und
LANDBECK, G.: Cerebrale Manifestation akuter un-
reifzelliger Leukosen des Kindes-
alters.
Mschr.Kinderheilk. 114, 359 (1966)
- 7.) BLÄKER, F.: Zur Ätiologie, Pathogenese, Dia-
gnostik und Therapie der Meningosis
leucaemica.
Verhandlgsber. 6. Tgg.Dtsch.Arbeits-
gem.f.Leukämieforsch. und -behand-
lung im Kindesalter e.V., Frankfurt
(Main) 1968
- 8.) BLOCK, M.
et al.: Preleukemic acute human leukemia.
J.Amer.med.Ass. 152, 1018 (1953)
- 9.) BOGGS, D.R.
et al.: The acute leukemias. Analysis of
322 cases and review of the litera-
ture.
Medicine (Baltimore) 41, 163 (1962)

- 10.) BREIDENBACH, H. und
WEISSBACH, G.: Zerebrale Manifestationen bei Para-
leukoblastenleukämie im Kindesalter.
Folia haemat. (Lpz.) 89, 283 (1968)
- 11.) COURT-BROWN, W.M. und
DOLL, R.: Leukemia in childhood and young
adult life.
Brit.med.J. 1961 II, 981
- 12.) CUTLER, S.J. und
EDERER, F.: Maximum utilization of the life table
method in analyzing survival.
J.chron.Dis. 4, 699 (1958)
- 13.) EVANS, A. und
CRAIG, M.: Central nervous system involment in
children with acute Leukemia.
Cancer (Philad.) 17, 256 (1964)
- 14.) FARBER, S.
et al.: New Engl.J.Med. 238, 787 (1948)
- 15.) FRIEDREICH, N.: Virchows Arch.path.Anat. 12, 37
(1857)
- 16.) HERTL, M.: Leukämie bei Kindern: Überlebens-
zeiten, Heilungen.
Mschr.Kinderheilk. 118, 22 (1970)
- 17.) HERTL, M.: Zytomorphologie und Zytochemie.
In: Leukämie bei Kindern, heraus-
geg. von M. HERTL u. G. LANDBECK.
Stuttgart: Thieme-Verlag (1969)
- 18.) HUTH, E.: Krebs im Kindesalter.
Ärztl. Wschr. 13, 990 (1961)
- 19.) HUTH, E.: Geschichtlicher Abriß der Leukämie-
forschung und -therapie.
In: Leukämie bei Kindern, herausgeg.
von M. HERTL u. G. LANDBECK. Stutt-
gart: Thieme-Verlag (1969)

- 20.) IVERSEN, T.:
Leukaemia in infancy and childhood.
A material of 570 Danish cases.
Acta paediat. Suppl. 167 (1966)
- 21.) KORNHUBER, B.:
Klinik der Stammzellenleukämie und
akuten Myelosen. In: Leukämie bei
Kindern, herausgeg. von M. HERTL u.
G. LANDBECK, Stuttgart: Thieme-Ver-
lag (1969)
- 22.) KORNHUBER, B.:
Immunologische Untersuchungen und
Behandlungsversuche bei akuten Leu-
kosen im Kindesalter.
Verhandlungsber. 6. Tagg.d.Dtsch.
Arbeitsgem.f.Leukämieforsch.und
-behandlung im Kindesalter e.v.,
Frankfurt (Main) 1968
- 23.) KORNHUBER, B.:
Neubildung des myeloischen Systems.
In: Handbuch der Kinderheilkunde,
herausgeg.von H. OPITZ u. F. SCHMID
Berlin-Heidelberg-New York: Sprin-
ger-Verlag (1972)
- 24.) KREPLER, P.:
Grundlagen und Fortschritte der
Leukämiebehandlung bei Kindern.
Stuttgart: Enke-Verlag (1970)
- 25.) LAMPERT, F.:
Krebs im Kindesalter.
2. Aufl. München-Berlin-Wien:
Verlag Urban u. Schwarzenberg
(1972)
- 26.) LANDBECK, G. und
F. ECKLER:
Therapie der Leukämie.
In: Leukämie bei Kindern, herausgeg.
von M. HERL u. G. LANDBECK, Stutt-
gart: Thieme-Verlag (1969)
- 27.) LIPP, R.:
Die Leukämiefälle der Universitäts-
Kinderklinik Mainz von 1956 - 1965.
Inaug. Diss. Mainz 1968

- 28.) LÜFFLER, H.: Zytochemische Klassifizierung der akuten Leukosen.
In: Chemo- und Immuntherapie der Leukosen und malignen Lymphome, herausgeg.von A. STACHER.
Wien: Bohmann-Verlag (1969)
- 29.) LÜFFLER, H.: Eine Klassifizierung als Grundlage der Behandlung unreifzelliger Leukosen.
Hämatologie und Bluttransfusion 8, 105, (1969)
- 30.) MATHE, G.
et al.: Active immunotherapy for acute Lymphoblastic leukaemia.
Lancet 1969, I, 697
- 31.) MATHE, G.: Active immunotherapy.
Adv.Cancer Res. 14 (1971), 1
- 32.) MATHE, G.
et al.: Adoptive immunotherapy of acute leukaemia: experimental and clinical results.
Cancer Res. 25, 1525 (1965)
- 33.) OEHME, J.
et al.: Leukämie im Kindesalter.
Stuttgart: Thieme-Verlag 1958
- 34.) OEHME, J.: Klinik der Leukämie bei Kindern und Jugendlichen.
Deutsch.Ärztebl. 17, 1047 (1972)
- 35.) PEARSON, O.H.
et al.: Bull. N.Y. Acad.Med. 26, 235 (1950)
- 36.) PINKEL, D.P.: Acute leukemia. In: GELLIS, S.S., KAGAN, B.M.: Current Pediatric Therapy, 5th Ed., 275.
Philadelphia-London-Toronto: W.B. Saunders Co. (1971)

LEBENS LAUF

Am 4.5.1945 wurde ich, Heina-Beate Lenner geb. Vilbig, als Tochter des Facharztes für innere Medizin, Dr.med. Rudolf Vilbig und seiner Ehefrau Dr.med. Maria, Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe in Marburg an der Lahn geboren.

Von 1951 bis 1955 besuchte ich die Volksschule in Marburg und Bad Homburg, wo ich im Februar 1964 die Reifeprüfung des Gymnasiums für Mädchen bestand.

Im SS 1964 begann ich mein Medizinstudium an der Friedrich Alexander Universität in Erlangen. Dort bestand ich im März 1965 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im August 1966 die ärztliche Vorprüfung. Das 1. klinische Semester studierte ich an der Rudolf Universität Wien, das 2. und 3. klinische Semester an der Philipps Universität in Marburg /Lahn.

Ab SS 1968 setzte ich mein Studium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz fort und bestand im Februar 1970 das medizinische Staatsexamen.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich vom 1.3.1970 bis 30.6.1970 an der Universitäts-Kinderklinik in Mainz, vom 1.7.1970 - 31.10.1970 in der II. Medizinischen Universitätsklinik Mainz, vom 1.11.1970 - 28.2.1971 in der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz. Meine Approbation als Ärztin erhielt ich am 18.2.1971.

Am 4.5.1970 ehelichte ich Herrn Dr.med. Volker Lenner aus Öttingen/Bayern, welcher als wissenschaftlicher Assistent an der Chirurgischen Universitätsklinik zu Mainz tätig ist.

Am 1.4.1973 wurde unsere gemeinsame Tochter Ulrike in Mainz geboren.

Ich selbst befinde mich seit dem 1.3.1971 in der pädiatrischen Facharztausbildung an der Universitäts-Kinderklinik Mainz.

